

Aspects of blood volume regulation in pregnancy : a study in the awake late-pregnant rat

Citation for published version (APA):

Boekkooi, P. F. (1990). *Aspects of blood volume regulation in pregnancy : a study in the awake late-pregnant rat*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University.
<https://doi.org/10.26481/dis.19901206pb>

Document status and date:

Published: 01/01/1990

DOI:

[10.26481/dis.19901206pb](https://doi.org/10.26481/dis.19901206pb)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 05 May. 2023

Summary

In normal human pregnancy BV and CO increase by about 30-40%. Although the teleological reason for these adaptive changes is poorly understood, it is generally believed that the gestational rise in BV is needed to permit not only an increase in CO, but also a growth in uteroplacental perfusion. Experimental data reported previously and reviewed in chapter 1, suggest that the response of CO to an imposed change in BV varies with the rate of change in BV. In pregnancy, the rate of BV change is very slow. It follows that the available data in the literature contribute little to our understanding of the spontaneous relationship between the slowly increasing BV and CO in pregnancy. In the present thesis, the following questions were addressed: 1. How does the hemodynamic response to an induced rise in BV vary with the rate of BV expansion? 2. What is the response to an induced decrease in BV? 3. Is the cardiovascular response to BV alterations changed in pregnancy, because baseline BV is markedly elevated? Experiments were performed in awake late-pregnant rats. The rat was considered an appropriate model for these studies, as BV has increased by 20-30% in late pregnancy, and changes in renal function and in pregnancy hormone levels resemble those observed in human pregnancy. In addition, cardiovascular reflexes in rats resemble those in man.

In chapter 2, the hemodynamic response to rapid volume load (bolus injection), is compared with the response to a subacute slow (2 hours) volume load. It is concluded that the hemodynamic response to a rapid volume load consists primarily of an instantaneous rise in CO ("stressed" volume). In contrast, the hemodynamic response to subacute volume loading is characterized by a concomitant venodilation (increased "unstressed" volume). The response to volume loads is similar in pregnant and nonpregnant rats.

Chapter 3 shows that the extra CO after subacute volume load, is not only distributed to the kidneys, but also to the carcass (skeletal muscle, connective tissue, and bones) and portal (liver and intestines) bed. It is speculated that, in the carcass and portal bed, small (5-11 μ m) arteriovenous shunts are opened so as to protect the capillary bed against excess blood flow. PBF has decreased consistently, presumably as a result of unfavorable flowing properties of red cells in the placental microcirculation, and a lack of protective mechanisms against a raised venous pressure.

In chapter 4 the effects of a slow volume depletion (24 hours) are studied. While venous filling decreases during hypovolemia, CO and regional blood flows remain unaltered. Apparently, "stressed" volume is maintained at the expense of "unstressed" volume. Again, the response is qualitatively and quantitatively similar in pregnant and nonpregnant rats. Another important finding is that the gestational rise in PBF is not curtailed by the volume depletion.

In chapter 5 the effect is studied of an imposed volume load in the mildly volume-depleted rat. In clinical obstetrics it has been proposed that volume expansion is beneficial for maternal hemodynamics in preeclamptic patients, in which plasma volume is contracted. Volume expansion in the hypovolemic rat elicits a comparable but stronger response as compared to in the normovolemic rat. This is indicated by the larger increase in CO and renal blood flow. Also in hypovolemic rats, PBF has decreased. Extrapolation to human pregnancy complicated by preeclampsia should be done with caution, as volume depleted rats differ markedly from preeclamptic patients. Nevertheless, the data from chapter 5 suggest that volume loading, particularly when administered too rapidly or in too large amounts can have adverse effects on placental perfusion. This is more so in case of an underfilled intravascular compartment, as delayed diuretic response increases the risk for volume overloading.

In chapter 6, the rate of volume expansion is only one third of the rate employed in the previous experiments. Also after very slow volume loading, CO, renal blood flow, carcass and portal blood flow have increased relative to baseline. However, PBF does not fall consistently, but appears to be maintained unless the volume regulatory response becomes inadequate. An interesting observation in this study is that PBF is always compromised in rats with an impaired renal function.

In chapter 7, the following conclusions are drawn:

1. An imposed volume load is distributed over the stressed and unstressed volume compartment. A rapid volume load leads predominantly to a rise in stressed volume, while subacute volume loading leads to a rise in unstressed volume as well. Very slow volume loading over a longer period elicits a similar cardiovascular response. However, the apparently increased strain put upon the kidneys is associated with a higher incidence of renal failure. Slow volume depletion reduces unstressed volume only.
2. Despite a 20% higher blood volume in pregnancy, the hemodynamic response of pregnant rats to changes in volume is similar to that of nonpregnant rats.
3. The placental circulation is more vulnerable to volume loads than the non-uterine circulation.

4. The different response to a similar volume load in the hypovolemic state as compared to that in the normovolemic state, consists of an extra expansion of the stressed volume, which is probably associated with a delayed diuretic response in hypovolemia.

Samenvatting

Tijdens de ongestoorde zwangerschap bij de mens nemen zowel het moederlijk bloedvolume als het hartminuutvolume (de hoeveelheid bloed die het hart per minuut rond pompt) toe met ongeveer 30-40%. Hoewel de teleologische reden van deze aanpassing aan de zwangerschap vooralsnog onbekend is, wordt algemeen aangenomen dat de toename in bloedvolume enerzijds nodig is om het hartminuutvolume te doen toenemen en anderzijds om een ongestoorde groei van de placentaire doorbloeding te waarborgen. Onderzoeksgegevens uit de literatuur, samengevat in hoofdstuk 1, suggereren dat bij een geïnduceerde bloedvolumeverandering de respons van het hart-vaatstelsel varieert met de snelheid van deze verandering. Omdat de verandering in bloedvolume tijdens de zwangerschap erg langzaam is, dragen de nu beschikbare gegevens weinig bij aan ons begrip van de spontane relatie tussen bloedvolume en hartminuutvolume tijdens de zwangerschap. De volgende vraagstellingen zijn in dit proefschrift onderzocht: 1. Hoe hangt de hemodynamische respons bij een geïnduceerde bloedvolume toename samen met de snelheid van die verandering? 2. Wat is de respons op een geïnduceerde verlaging van bloedvolume? 3. Is de respons van het vaatbed op een bloedvolumeverandering anders tijdens de zwangerschap, omdat het bloedvolume in de zwangerschap groter is? De experimenten werden uitgevoerd in wakkere laat-drachtige ratten. De drachtige rat werd als model gekozen, omdat bij dit dier tijdens de dracht het bloedvolume toeneemt met ongeveer 20-30%, en omdat de veranderingen in nierfunctie en zwangerschapshormonen lijken op die in de menselijke zwangerschap. Bovendien lijken de cardiovasculaire reacties van de rat op die van de mens.

In hoofdstuk 2 wordt de hemodynamische respons op een snelle volumetoe name (d.m.v. een bolusinjectie) vergeleken met de respons op een subacute langzame (2 uur) volumetoe name. De resultaten suggereren dat een snelle volumebelasting leidt tot een onmiddellijke toename in hartminuutvolume (toegenomen actief circulerend volume). Een subacute volumebelasting daarentegen, leidt tevens tot een toename in veneuze vulling (toegenomen passief circulerend volume). Er is geen verschil in respons tussen de drachtige en niet drachtige rat.

Hoofdstuk 3 toont aan dat het extra hartminuutvolume na de subacute volumebelasting niet alleen ten goede komt aan de nieren (volumeregulatie),

maar ook aan het karkas (spieren, bindweefsel, botten) en aan het portale (darmen en lever) vaatbed. Op basis van deze gegevens wordt gespeculeerd dat in het karkas en het portale vaatbed, kleine arterioveneuze shunts open gaan, zodat het capillairbed beschermd wordt tegen een te grote bloeddorstroming. De placentaire doorbloeding neemt af bij deze volumebelasting, hetgeen wordt verklaard als een gevolg van slechte rheologische omstandigheden in de placentaire microcirculatie, en het ontbreken van een beschermingsmechanisme tegen een toegenomen hoge veneuze druk.

In hoofdstuk 4 worden de effecten van een langzame milde volumedepletie bestudeerd. Hoewel de veneuze vulling hierbij afneemt, bleven het hartminuutvolume en de regionale bloeddorstroming gelijk. Kennelijk wordt het actief circulerend volume constant gehouden ten koste van het passief circulerend volume. Ook hier is er geen verschil in respons tussen de drachtige en de niet-drachtige dieren. Een andere belangrijke bevinding is dat de normale toename in placentaire doorstroming onaangetast blijft.

In hoofdstuk 5 wordt het effect beschreven van volumebelasting bij een hypovolemische rat. In de literatuur wordt beschreven dat volumevergroting bij ernstige vormen van preeclampsie (met een verminderd bloedvolume), een gunstig effect heeft op de moederlijke circulatie. Bij de hypovolemische rat leidt volumebelasting tot een overeenkomstige maar meer uitgesproken reactie vergeleken met de normovolemische rat. Het hartminuutvolume en de nierdoorbloeding nemen sterker toe, en wederom neemt de placentaire doorbloeding af. Het extrapoleren van deze gegevens naar patiënten met preeclampsie is gevaarlijk, omdat er nogal wat verschillen zijn tussen een hypovolemische rat en een preeclampsiepatiënt. Desondanks kan men uit deze gegevens afleiden dat volumebelasting, indien te snel toegediend, een slecht effect kan hebben op de placentaire doorbloeding.

In hoofdstuk 6 is de snelheid van volumebelasting een derde van die in de vorige experimenten. Ook nu nemen het hartminuutvolume, de nierdoorstroming, en de bloedstroom naar het karkas en het portale vaatbed toe. De placentaire doorbloeding daarentegen, lijkt niet af te nemen zolang de volumeregulatie adequaat blijft. In ratten met een sterk verlaagde nierdoorstroming werd steeds ook intra-uterine vruchtdood geconstateerd.

In hoofdstuk 7 worden de volgende conclusies getrokken:

1. Een geïnduceerde volumebelasting wordt verdeeld over het actief en het passief circulerend volume. Een snelle volumebelasting leidt tot een toename in het actief circulerend volume, terwijl een subacute belasting ook leidt tot een toename in passief circulerend volume. Langzame volume belasting geeft een vergelijkbare respons, maar door de toegenomen belasting van de nieren is er een grotere kans op een falende nierfunctie. Een langzame volumevermindering leidt slechts tot een afname in het passief circulerend volume.
2. Hoewel het bloedvolume hoger is tijdens de zwangerschap, is de hemodynamische reactie op volumeverandering bij drachtige ratten hetzelfde als bij niet-drachtige ratten.
3. De placentaire circulatie is gevoeliger voor volumebelasting dan de niet-placentaire vaatgebieden.
4. Het verschil in reactie op volumebelasting tussen de hypovolemische en de normovolemische rat wat betreft hartminuutvolume en nierdoorbloeding, is waarschijnlijk te verklaren vanuit het vertraagd op gang komen van de diuretische respons in de hypovolemische rat.